Zur Frage der Häufigkeit und der Pathogenese von Thromboembolien bei Corticosteroidtherapie

Marius Fischler

1971

Aus der I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Zur Frage der Häufigkeit und der Pathogenese von Thromboembolien bei Corticosteroidtherapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marius Fischler

aus München

München 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4.5.71

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK · 8 München 13 · Telefon 52 46 07

Zur Frage der Häufigkeit und der Pathogenese von Thromboembolien bei Corticosteroidtherapie

EINLEITUNG :

I. T E I L :

CORTICOSTEROIDE , IHRE ANWENDUNGEN UND IHRE NEBENWIRKUNGEN

1) Begriffsbestimmung
   a) Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene
   b) Die wichtigsten Corticoide der Nebennierenrinde
   c) Heute hauptsächlich verwendete Corticoide

2) Die Verwendung der Corticoide in der Medizin
   a) Wirkungen und Anwendungen in der Medizin
   b) Nebenwirkungen

II. T E I L :

MÖGLICHE URSACHEN DER THROMBOEMBOLIEBEGÜNSTIGUNG DER CORTICOIDE

1) Wirkung auf die Coagulabilität
2) Wirkung auf die Fibrinolyse
3) Wirkung auf die Zytopoese im Knochenmark und auf die Thrombozytenzahl
4) Wirkung auf die Gefäßpermeabilität

III. T E I L :

EXPERIMENTELLER TEIL

Veränderung von Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Thrombelastogramm und Euglobulinlysiszeit nach intravenöser Injektion von Urbason beim Kaninchen.

1) Methodik
2) Ergebnisse
3) Kritische Betrachtung der Ergebnisse

EINLEITUNG

1855 beschrieb Addison eine durch die Zerstörung der Nebennierenrinde bedingte Erkrankung (MORBUS ADDISON). Zu jener Zeit waren die Nebennierenrindehormone noch unbekannt. Erst 1900 wurde als erstes das Nebennierenmarkhormon Adrenalin entdeckt.
1930 stellte man dann die ersten Nebennierenrindenextrakte her, die jedoch für die Therapie noch ohne Bedeutung waren.
1936 wurde Corticosteron als erstes Nebennierenrindehormon isoliert und bereits 1938 konnte man das erste synthetische Steroid produzieren, das Desoxycorticosteron. Die Therapie für den Morbus Addison war damit angebahnt.
Seitdem wurden aus den Nebennieren über 40 verschiedene Steroide isoliert, von denen die meisten nur Vorstufen der im Körper gebildeten physiologischen Hormone sind.
1939 konnte Reichstein das Hormon Cortison isolieren das 1948 zuerst bei der primär chronischen Polyarthritis therapeutisch angewandt wurde. Damit begann die Ära der Corticosteroidtherapie.
Weitere Hormone wurden entdeckt, so das Cortisol (= Hydrocortison) und eine Reihe weiterer synthetische Hormone hergestellt. Zuletzt wurde 1953 das Hormon Aldosteron in der Nebennierenrinde aufgefunden, dessen Synthese 1957 gelang.

I. T E I L :

CORTICOSTEROIDE, IHRE ANWENDUNGEN UND IHRE NEBENWIRKUNGEN

1) Begriffsbestimmung

Man teilt die Nebennierenrindenhormone auf Grund ihrer physiologischen Eigenschaften in drei Gruppen :
GLUCO-, MINERALO- und ANDROCORTICOIDE .
Obwohl man zuerst glaubte, daß jede dieser Gruppen einen bestimmten Entstehungsort in der Nebennierenrinde habe und daß sich jede Gruppe in ihrer Wirkung gänzlich unterscheide, weiß man heute (nach neuen Forschungsergebnissen - Wettstein), daß sich die Wirkungen der einzelnen

Wirkstoffe überschneiden. Die Glucosteroide üben beispielsweise einen gewissen Einfluß auf den Mineralhaushalt aus, während die Mineralocorticoide in hohen Dosen gleiche Nebenwirkungen wie die Glucocorticoide haben. Auch fand man, daß Corticosteron in allen drei Schichten der Nebennierenrinde gebildet wird und nicht nur in der zuerst für die Glucocorticoidbildung gedachten zona fasciculata. Heute weiß man auch, daß ein Hormon in ein anderes überführt werden kann. Aldosteron kann z.B. über Cortexon und über Corticosteron physiologisch entstehen. Nur die zu einer gegebenen Zeit gerade vorhandenen Fermentsysteme bestimmen, was aus der "Ursubstanz" aller Nebennierenrindenhormone, dem Cholesterin entstehen wird.

ANDROGENE

Sie werden hauptsächlich in der zona reticularis gebildet, in einer Menge von 0-10 mg/24h (Krück), bzw. 55 mg/pro die (Liebermann und van de Wiele). Sie gehören zur Reihe der C-17-Ketosteroide und werden als solche im Urin nachgewiesen. Sie sind bei Mann und Frau gleich und haben keine geschlechtsbestimmende Rolle. Für das Wachstum in der Pubertät und für die weibliche Sexualbehaarung sind sie mitbestimmend. Wie Testosteron haben auch die Androgene einen anabolen Effekt auf den Eiweißhaushalt. Bei Überproduktion entstehen die Krankheitsbilder Adrenogenitalsyndrom und Hirsutismus.

MINERALOCORTICOIDE

Aldosteron reguliert den Elektrolyt-Wasser-Haushalt durch die Retention von Natrium. Gleichzeitig wird aus der Zelle Kalium abgegeben. Die Tagesproduktion von Aldosteron beträgt 11 gamma, die Plasmakonzentration 0,01 gamma/ml und die Aldosteronausscheidung 5-10 gamma/24h. Aldosteron ist im Gegensatz zu den anderen Nebennierenrindenhormonen unter physiologischen Bedingungen nicht vom Hypophysenvorderlappen abhängig.

Therapeutisch wird Aldosteron bei toxisch-infektiösen Schockzuständen, sowie bei akuter Nebennierenrinden-insuffizienz verabreicht.

GLUCOCORTICOIDE

Corticosteron und Cortisol wirken vorwiegend auf den Stoffwechsel. In erster Linie regulieren sie den Kohlenhydratstoffwechsel durch Anregung der Glukoseproduktion in der Leber und durch die Glukoneogenese (= Zuckerneubildung aus Eiweiß).
Die Glucocorticoide wirken also in gewisser Hinsicht insulinantagonistisch, durch ihren Einfluß steigt auch der Zuckerspiegel im Blut an. Durch ihre Wirkung auf die Glukoneogenese haben sie auch eine eiweißkatabole Wirkung.
Weiterhin hemmen die Glucocorticoide das lymphatische System und vermindern die eosinophilen Zellen im Blut. Die physiologische Bedeutung dieser letztgenannten "zellulären" Wirkungen ist noch nicht geklärt. Die Tagesproduktion unter Ruhebedingungen beträgt 15-20 mg Cortisol, kann aber das zehnfache davon unter Stressbedingungen erreichen. Reguliert durch den ACTH-Sekretionsrhythmus beträgt die Plasmakonzentration morgens 16$\pm$ 10 gamma/100 ml und nachmittags 8$\pm$ 6 gamma/100 ml. Cortisol wird im Harn durch die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide nachgewiesen. Beim Mann beträgt die Ausscheidung 9$\pm$ 5 mg/die, bei der Frau 7$\pm$ 4 mg/die. Die Produktion wird durch die ACTH-Sekretion gesteuert, die 9,5$\pm$ 1 E/die beträgt und ihrerseits von einem Neurosekret, das im Hypothalamus gebildet wird (CRF=Corticotropin-Releasing-Factor) abhängig ist. Die ACTH-Bildung wird durch einen Rebound-Mechanismus, von der Höhe der vorhandenen Plasmakonzentration an Glucocorticoide, sowie auch vom Markhormon Adrenalin beeinflußt.
Die oben erwähnte Tatsache, daß die Glucocorticoide auch den Mineral beeinflußen (in Form von Natrium-Wasserretention

und sekundären Kaliumverlust), war oft ein nicht zu überwindendes Hindernis (Oedembildung) für eine Steroidtherapie bei vielen Krankheiten, für die die Nebennierenrindenhormone indiziert waren.
Aus diesem Grund hatte man viele Versuche unternommen, um das Cortisonmolekül so abzuwandeln, daß die therapeutisch wichtigen Wirkungen erhalten bleiben, die Mineralstoffwechselwirkungen aber nicht. 1955 gelang es in Amerika, das Cortison durch Mikroorganismen zu dehydrieren. Das entstandene Präparat, das Prednison, war 4-5 mal wirksamer als Cortison, hatte aber kaum noch einen Einfluß auf den Mineral- und Wasserhaushalt. Die Dehydrierung am Cortisol führte zu Prednisolon. Diese beiden Präparate haben sich seitdem bewährt und sind noch heute die meist angewandten Präparate der Steroidtherapie.
Um die entzündungshemmenden Eigenschaften noch mehr zu verstärken, entstanden noch weitere synthetische Präparate, wie zum Beispiel das Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason, Paramethason, Prednyliden usw.

2) Die Verwendung der Corticosteroide in der Medizin

a) Wirkungen und Anwendungen in der Medizin.

Die Corticosteroide sind zuerst für die Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz eingeführt worden. Ihre Aufgabe war in physiologischen Mengen die chronischen oder akuten, primären oder sekundären Produktionsmangelerscheinungen der Nebennierenrinde zu ersetzen. Diese Substitutionstherapie stellt heute nur noch einen kleinen Teil der Indikationen dar.
Darunter fallen das chronische Versagen der Nebennierenrinde, die Addisonsche Krankheit, die akuten Formen der primären Nebenniereninsuffizienz und die sekundären Formen, deren Ursachen auf eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zurückzuführen sind, wie z.B. das Sheehansyndrom, oder Tumoren, die zu einem Ausfall des ACTH-Hormons führen.

Auch die Behandlung einer relativen Nebennierenrinden-insuffizienz unter Stressbedingungen verschiedener Genese, gehört zur Substitutionstherapie.
Daneben gibt es noch eine kleine Gruppe von meist angeborenen, stoffwechselbedingten Krankheitsbildern, die mit verschiedenen Synthesestörungen durch Fermentmangel oder -fehlen, einhergehen, wie beispielsweise die angeborene Störung in der Cortisolsynthese durch einen Fermentmangel, der die Überführung von 17-OH-Progesteron in Cortisol verhindert und das Krankheitsbild des AGS bewirkt. Hier kann man durch Gabe von Corticosteroide eine Hemmwirkung auf die ACTH-Produktion erzielen und so eine Verminderung der Überproduktion an Androgenen in der hyperplastischen Nebennierenrinde herbeiführen.
Die größte Bedeutung haben die Corticosteroide jedoch als sehr wirksame, unspezifische Antiphlogistika, Antiexudativa und Antiproliferantien erlangt.
Man verwendet sie dabei in Dosen, welche weit über dem physiologischen Hormonbedarf liegen. Auf diese Weise wird ermöglicht, alle Wesensmerkmale und Reaktionen der Gewebe zu bremsen und somit Entzündung, Exudation und Proliferation zu unterdrücken. Aus diesen Wirkungen resultiert die breite Anwendung der Corticosteroide bei fast allen Krankheiten, die zum rheumatischen Formenkreis gehören, sowie der bei allergischen Krankheiten.
Die Corticoide sind therapeutisch indiziert, wenn eine allergisch-hyperergische Gewebsreaktion das histologische Bild beherrscht, so auch bei den Autoaggressionskrankheiten, bei denen die hemmende Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das lymphatische System und die Verhinderung der Antikörperbildung zur Geltung kommt.

b) Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Corticosteroidtherapie sind zahlreich und mannigfaltig. Sie erstrecken sich fast über das ganze medizinische Gebiet.

Viele Krankheitssymptome, die primär als selbständige Krankheit auftreten, lassen sich bei näherer Untersuchung als Nebenwirkung einer länger andauernden Corticosteroidtherapie diagnostizieren.

Folgende Wirkungen der Corticosteroidtherapie treten besonders häufig auf :

1) Der Übergang von einem latenten in einen manifesten Diabetes,
2) Neuauftreten von Infektionen,
3) Entstehung von Eiweißmangelsyndrom, bedingt durch die katabole Wirkung der Corticosteroide,
4) Cushingsymptome (Stammfettsucht,
   Vollmondgesicht,
   Hirsutismus,
   Hypertonus),
5) Thrombembolien,
6) Elektrolytstörungen (Kaliummangelsymptome),
7) Steroidpseudorheumatismus,
8) Verschiedene vaskuläre Schäden usw.

Die häufigst wiederkehrenden Nebenwirkungen der Corticosteroidtherapie sind (nach Angaben verschiedener Autoren in Prozenten angeführt) :

	Zuckner (44)	Treadwell (38)	Ridley (31)	Dubois (10)	Schwartz (34)	Turiof (39)	Saxena (32)	Hefley (16)	Bock (3)
Cushingoid	50	50					90		30
Übergewicht		5	2			36			
Osteoporose	2	2				25	10		4
Hirsutismus	10						5		
Psychosen	3	5	1		5		3		3
Hypertension	2	5	1			8			
Intestinalstörungen	2	7	10	29	5	27	16	3	7
Diabetes mellitus			1			2			
Infektionen			1		3	13	10	1	11
Krämpfe	9						10		
Muskelschwäche				3		25	35		1
Elektrolytstörungen							10		2
Thrombosen					8	3	3		3
Thrombophlebitis	4	3	1		8				
Ecchymosen	45			32					
Vaskulärestörungen			1			13	8	12	
Cerebrale Hämorrhagien	2					1			

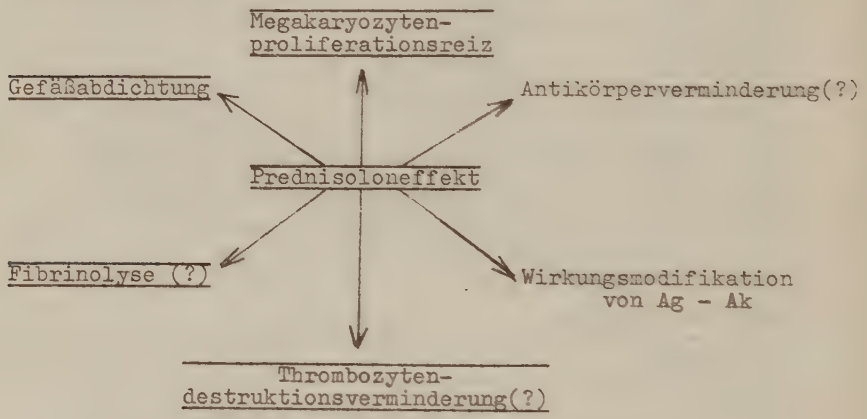
Faßt man die Angaben der aufgeführten Autoren zusammen, so fanden sich unter 1561 Patienten, die einer Corticosteroidtherapie unterzogen werden mußten, 32 Thromboembolie-komplikationen (= 2 %).

II. T E I L

MÖGLICHE URSACHEN DER THROMBOEMBOLIENBEGÜNSTIGUNG DER CORTICOIDE NACH LITERATURBERICHTEN

1) Wirkung auf die Coagulabilität

Es ist leider unmöglich von einer bestimmten Wirkung der Corticosteroide auf "die Blutgerinnung" zu sprechen bzw. daher einen einzigen, entscheidenden Angriffspunkt hinsichtlich der Thromboseentstehung zu finden. Vielmehr weiß man heute, daß die Corticosteroide auf verschiedene Prozesse und Faktoren der Blut- und Gefäßsysteme, der Gerinnung und der Fibrinolyse einen Einfluß ausüben.
R. M a r x (27) zeigt in der folgenden Abbildung die Wirkungsweise von Prednisolon bei Thrombopenien :



W i c k (42) behandelte zwischen 1953 und 1962 25 Fälle von allergischer Agranulozytose (18 Frauen und 7 Männer) mit der folgenden Therapie :

1. Ausschaltung des Allergens
2. Antibiotische Abschirmung
3. Wiederholte Frischbluttransfusionen
4. ACTH und Corticosteroidtherapie

Er achtete daher besonders auf Thromboembolische-komplikationen im Regenerationsstadium des Knochenmarks. Von den 25 Fällen sind 11 Patienten (44 %) trotz der Therapie gestorben, davon :

5 Patienten wegen infektiös-toxischer Komplikationen
1 Patient wegen therapierefraktärer Agranulozytose (Bei der Autopsie zweier dieser Patienten fand man eine femorale Venenthrombose, die jedoch nicht unmittelbar mit der folgenden Therapie in Zusammenhang gebracht werden konnte).

5 Patienten starben an Thromboembolien.

Bei 8 von 25 behandelten Patienten traten demnach im Regenerationsstadium Thromboembolien auf (drei überlebten fünf starben, wie oben angegeben).
Der besonders hohe Prozentsatz (33 %) der aufgetretenen Thromboembolien mußte in Zusammenhang mit dem Ablauf der Therapie gebracht werden und wurde als Komplikation angesehen.
In erster Linie ist bei der Erklärung der Thrombosetendenz unter Corticoidtherapie zu denken an :

1. Thrombozytose
2. Polyglobulie
3. Hyperinose

zu 1). :
Eine Thrombozytose ist oft beobachtet worden, auch dann, wenn der Patient zu Beginn der Therapie normale Thrombozytenwerte hatte. Diese Thrombozytose läßt sich wahrscheinlich auf eine Reizung des thrombopoetischen Apparates im Knochenmark zurückführen. Von den 17 mit Prednison oder ACTH behandelten Patienten zeigten 8 (rund 50 %) einen steilen Thrombozytenzahlanstieg ; von den 8 nicht hormonal behandelten nur 2 Patienten (25 %).
Auch bei 5 von 8 Patienten (über 50 %), die eine thromboembolische Komplikation bekamen, fand man einen deutlichen Thrombozytenzahlanstieg.
zu 2). :
Nach K e l l i n g , L a u d a h n und S t ö t t e r (20) haben ACTH oder Cortison einen begünstigenden Einfluß auf den Hb-Anstieg. Wick jedoch meint, daß dieser Anstieg hauptsächlich durch die Transfusionen hervorgerufen worden sei, wobei sich eine direkte Abhängigkeit zeigte.

Von den 8 Emboliefällen zeigten mindestens 5 (mehr als 50 %) eine vorübergehende Polyglobulie ; unter den 15 Patienten, die keine Embolie bekamen, waren es aber nur 6.
Laudahn hat einen raschen Anstieg von Prothrombin, Faktor V und Faktor VII und eine Verkürzung der Gerinnungs- und Blutungszeit registriert. Auch J ü r g e n s (18) beobachtete bei Hyperkortizismus auffallend kurze Gerinnungszeiten und erhöhte Prothrombinpotentiale und spricht von einer allgemeinen Thromboembolieneigung nach längerer Corticosteroidbehandlung. Stötter weist auf eine Hyperkoagulabilität des Blutes unter Corticoidtherapie hin, meint aber, die Thromboseneigung bei den synthetischen Präparaten sei geringer. Auch Wick glaubt, daß die Thrombosegefahr nur bei langdauernder Therapie und vor allem bei der Anwendung nichtsynthetischer Präparate besteht. Inwieweit eine nur kurze Cortisonbehandlung der Agranulozytose eine direkte Wirkung auf die Thromboembolie hat, läßt er offen, weist aber auf die indirekte Stimulierung der Thrombopoese hin.
Zusammenfassend ist es bemerkenswert, daß :

a) von den 8 Patienten mit thromboembolischen Komplikationen, 7 mit Prednison (über 85 %) und nur ein Patient mit ACTH behandelt worden sind, und
b) von den 8 nicht hormonal behandelten Fällen nur ein einziger Patient eine Embolie bekam.

Braunsteiner meint, der Einfluß einer Corticosteroidtherapie auf die Coagulabilität und Thromboseentstehung sei :

a) eine verkürzte Nativvenenblut-Gerinnungszeit
b) erhöhte Faktor V und Faktor VII Werte im Blut
c) eine verminderte Fibrinolyseaktivität.

K u s c h i n s k y (24) spricht in Bezug auf die Fibrinolyseaktivität genau vom Gegenteil. Er findet, daß nach Verabreichung von Corticoiden eine Erhöhung der Fibrinolyseaktivität und eine Verminderung des Plasmafibrinogens vorhanden ist.

Geipel und Löhr (13) fanden bei chronischen idiopathischen Thrombozytopenien, die mit Corticosteroiden behandelt wurden, regelmäßig einen Rückgang der Blutungen. Stacher (37) dagegen beobachtete bei Patienten mit akuter Leukose, die mit hochdosierten Cortisolgaben behandelt wurden, das Auftreten von Gehirnblutungen. Auch bei Patienten, die an Lymphogranulomatose erkrankt waren und Corticosteroide nahmen, zeigte sich eine Tendenz zur allgemeinen hämorrhagischen Diathese mit niedrigen Thrombozytenzahlen.
Gross und Ludwig (14) beschrieben bei der Cortisontherapie Lungenembolien als die häufigste Komplikation, wobei gleichzeitig eine Thrombopenie bestand. Sie sahen Verminderungen der Plättchenzahl von anfänglich 300 000 auf etwa 50 000 bei einer Dosierung von 200 mg über 17 Tage. Trotzdem traten bei 4 von 25 Patienten Lungenembolien auf, davon 2 tödliche. Auf der Suche nach einem Zusammenhang zwischen den Blutungen und der hohen Cortisongabe maß Stacher bei 40 Patienten folgende Werte :

	nach 2-3 Tagen	nach 6-8 Tagen
1. Prothrombinwert	120-140% erhöht	geht langsam zurück
2. Prothrombin in Einphaseverfahren	120-140% "	" " "
3. Faktor V	erhöht	
4. Faktor VII	erhöht	
5. Thrombinzeit	viel kürzer	
6. Thrombozytenzahl	kaum verändert	Thrombopenie
7. Thrombelastogramm		
a) Thrombusbildungszeit	verkürzt	verlängert
b) Reaktionszeit	verkurzt	verlängert
c) Thrombuselastizität	Zunahme	Abnahme

(a). und b). wegen Zunahme der Plasmafaktoren).

In dem Weiterabsinken der Plättchenzahl, bei einer schon meist vor der Therapie vorhandenen relativen Thrombopenie, sowie einer Gefäßschädigung, liegt nach Stacher die Blutungsgefahr.
Böhnel und Stacher (4) berichten von 11 Patienten mit Hodgkin und akuter Leukämie, bei denen

nach einer 7 bis 10-tägigen Prednisolonbehandlung mit 250 mg/pro die in 7 Fällen hämorrhagischen Diathesen auftraten und eine schon bestehende verstärkt wurde.
Bei D u b o i s (10) starb ein Patient nach Prednisolongabe an einer Gehirnblutung.
Diese Diskrepanz, einerseits Thrombopenie mit tödlichen Blutungen, andererseits Thrombosen und Thromboembolien, versuchen K ö h l e r und K o l l e r (21) mit dem Heparin-Cortisonantagonismus zu erklären. Böhnel und Stacher glauben jedoch, daß hier eine direkte Wirkung der Corticosteroiden auf die Gefäßwand eine wichtigere Rolle spielt, so daß oft lokal, trotz geringem Thrombosepotential, eine Thrombose entstehen kann.
Als weiteren Indiz für diese Theorie bringen sie die von ihnen gemachten Beobachtungen, daß die Patienten mit einer idiopathischen Thrombozytopenie sich nach Cortisolgabe zuerst die hämorrhagische Diathese bessert, die Thrombozytenzahl aber erst später ansteigt.
Robson spricht von einer Permeabilitätsverminderung des Kapillaremsystems unter Corticosteroidwirkung.
V e r r a t r o , J a m r a und M i l d e r (40) behandelten 71 Fälle von idiopathischer thrombozytopenischer Purpura mit Hormonen, Splenektomie oder mit beidem

40 Patienten- Corticosteroidtherapie
19 Patienten- Splenektomie
12 Patienten- beide Verfahren zusammen.

Folgende Präparate wurden verabreicht :
ACTH, Cortison, Prednison, Prednisolon, Triamcinolon, Methylprednisolon und Dexamethason.
Als geheilt wurden solche Patienten betrachtet, die keine Rezidive mehr zeigten. Von den 71 Patienten waren zum Schluß 32 geheilt, davon 15 Patienten, die mit Corticoiden behandelt wurden :

2 mit ACTH
2 mit Cortison
10 mit Prednison
1 mit Dexamethason.

Prednisolon, Methylprednisolon und Triamcinolon waren in dieser Hinsicht ohne Effekt.

2) Fibrinolyse und Corticosteroide

S c h a k r a b a t i und F e a r n l e y (35) haben die Wirkung von Cortison auf die fibrinolytische Aktivität geprüft und zwar sowohl bei Patienten, die an entzündlichen Prozessen erkrankt waren, als auch an gesunden Menschen. Bei beiden Gruppen steigerte sich nach Gabe von Corticosteroiden (Cortison mehr als Prednison) die fibrinolytische Aktivität, beurteilt nach der dabei verwendeten Methode (verdünntes thrombinisiertes Inhibitorblut) erheblich. Der Plasmafibrinogenspiegel blieb fast unverändert.
Da die Wirkung bei den beiden behandelten Gruppen gleich war, muß der Fibrinolyseeffekt nach Schakrabati, mit Wahrscheinlichkeit auf einer direkten Beeinflußung der Fibrinolyse beruhen.
Schakrabati und Mitarbeiter konnten nicht feststellen, ob der Angriff der Corticosteroide an den Plasmaaktivatoren oder -Inhibitoren der Fibrinolyse erfolgte. (Kwan fand, daß bei einer Leberzirrhose Cortison die fibrinolytische Aktivität vermindert). P e r e g o (29) hat die Wirkung der Corticosteroide auf die Fibrinolyse an 182 erwachsenen Kaninchen untersucht. Dabei zeigte sich unter ACTH, Hydrocortison und Desoxycorticosteron eine Stimulierung der lytischen Prozesse. Koller meint dagegen, daß die Thromboseentstehung bei der Corticosteroidtherapie vorwiegend über eine Hemmung der Fibrinolyse erfolge.
Auch L i n k e (26) teilt diese Meinung und empfiehlt die Cortisoltherapie bei immunpathologischer Fibrinolyseaktivitätssteigerungen.
Interessant ist folgende Beobachtung von Dettori :
Er behandelte 8 Tage lang 4 Patienten mit 25 E. ACTH und 4 Patienten mit 100 mg Prednison pro die. Zuerst trat eine initiale, vorübergehende Verminderung der fibrinolytischen Aktivität auf, die aber später in eine verstärkte Aktivität

überging, die er, durch eine Antiplasminhemmung verursacht, vermutete.
G ü n t h e r (15) sieht folgende Einflüsse von ACTH und Cortisol auf die Hämostase :

a) Allgemeine Verkürzung der Blutungszeit (Auch Jakobson konnte bei 19 Patienten mit Pseudohämophilie nach Gabe von Cortisol und ACTH einen Rückgang der anfangs verlängerten Blutungszeiten feststellen).

b) Die Heparintoleranz wurde unter Corticosteroidhormonbehandlung erhöht (Heparinantagonismus nach Cosgriff, Costa, Garret, Tsevrenis und Karali).

c) Prothrombin-, Faktor V- und Faktor VII-Anstieg.

In einem Versuch mit 36 Patienten, die verschiedene Krankheitsbilder aufwiesen (meist Leber-, Galle- und Kollagene Prozesse) und mit Cortisol oder Prednison behandelt worden sind, ergab sich -ohne Ausnahme- bei allen Patienten, gleich welche Plasmakoagulationswerte sie vor dem Versuch aufwiesen, ein deutlicher Anstieg von Prothrombin, Faktor V und Faktor VII. Die Wirkung auf Antithrombin und Thrombininhibitor war nicht eindeutig und hing meist von den anfänglichen Plasmawerte ab. Auch bei den Fällen mit ansteigenden Antithrombinaktivitäten konnte man nicht feststellen, ob es sich hier um einen kompensatorischen Regulationsmechanismus des Organismus zu der erhöhten Gerinnungsaktivität handelt oder ob auch diese Anstiege auf einen direkten Corticosteroideinfluß beruhen.

3) Wirkung auf die Thrombozytenzahl und die Zytopoese im Knochenmark

Hier teilen sich die Meinungen in zwei Hauptgruppen, deren Theorien sich widersprechen.
Die Frage ist :
Haben die Corticosteroide eine stimulierende oder eine hemmende Wirkung auf die Zytopoese im Knochenmark ?
Ist der von mehreren Autoren beobachtete Thrombozytenzahlanstieg in der Peripherie bloß ein relativer Wert

oder beruht er auf einer absoluten Vermehrung der Thrombozytenproduktion im Knochenmark ?
Obwohl eine verstärkte Thrombozytopoese im Knochenmark sehr wahrscheinlich ist, scheinen in den ersten Tagen nach Corticosteroidgabe die Thrombozytenzahlen im Blut durch den Thrombozytenverbrauch bei der physiologisch stattfindenden Blutgerinnung und Fibrinolyse ziemlich konstant zu bleiben. Später jedoch, wie Stacher zum Beispiel berichtet, wird durch den weiterandauernden Einfluß der Corticosteroide auf diese thrombozytenverbrauchenden Prozesse der periphere Thrombozytenspiegel in eine thrombopenische Phase übergehen.
Günther dagegen meint einen absoluten Thrombozytenzahlanstieg feststellen zu können. Sie nehmen eine direkte Stimulierung des Knochenmarkes an.
K r u g (23) hat die Thrombozytenzahl bei 14 Kaninchen nach einmaliger Verabreichung von 25 mg Cortison gemessen. 59 % der Tiere zeigten einen Anstieg der Thrombozytenzahl zwischen dem 3.-5. Tag. Zwei Drittel der Tiere zeigten eine Erhöhung über 25 %.
Auch Krug ist der Meinung, dieser Anstieg sei auf eine Stimulierung der Megakaryozyten zurückzuführen. Vielleicht ist diese stimulierende Wirkung nur am Anfang wirksam, während sich später das Knochenmark erschöpft.
Bei Versuchen, die R e i s n e r (30) mit Knochenmarkgewebekulturen gemacht hatte, zeigte sich, daß Prednisolon die Fibroblasten und die Epitheloidzellformation des Markes hemmt. (F a r n e s und B a r k e r (11) konnten das Gegenteil feststellen, nämlich eine Fibroblastenstimulierung). Das allgemeine Markbild behält nach Reisner weiter seine normale Struktur, es wird jedoch zellärmer. Das Endothel in den Sinusoiden aus dem die Stammzellen sich entwickeln, war nicht proliferiert. Die Differenzierung der Blutelemente geht weiter, es werden aber weniger Zellen produziert.
Reisner unterteilt die Entstehung der zelligen Blutelemente in drei Stufen. Jede dieser Stufen wird nach einem noch

nicht ganz bekannten System hormonel gesteuert.

Die drei Stufen nach Reisner sind :

1. Die Teilung der Stammzellen
2. Die Teilung differenzierter Erwachsenenzellen
3. Die Zerstörung von Zellen, bevor sie die Blutbahn erreichen.

Prednisolon soll demnach hemmend in die erste Stufe eingreifen. Reisner gibt folgende Tabelle über Wirkung verschiedener Hormone auf das Knochenmark an :

	Proliferation von		
	Fibroblasten	Leukozyten	Erythrozyten
Kontrolle	++	+	+
Oestrogene	+	+++	+
Testosterone	-	+	+++
Prednisolon	-	±	±

Nach N o w e l l (28) soll es nicht direkt die Mitosen hemmen, sondern noch unreife Zellen davon abhalten, sich in ein Stadium zu entwickeln, das die Mitose erst ermöglichen könnte. (Feigelson versuchte die Markhemmung durch den Kataboleneffekt der Corticosteroide zu erklären. Nach ihm hemmt Cortisol die Protein- und Nukleinsäuresynthese, wodurch ein so stoffwechselaktives Gewebe, wie das des Knochenmarks schon früh leiden muß).
Baunameaux fand, daß das Knochenmark auf Corticosteroide zuerst mit einer kurzen Phase vermehrter Produktion reagiert, dann aber in eine länger andauernde repressive Periode übergeht.
D i a m o n d (8) behandelte erfolgreich idiopathische thrombozytopenische Purpura mit Corticosteroiden. Die Blutungen hörten auf, der Thrombozytenspiegel stieg rasch an. Er führte aber die erfolgreiche Corticoidwirkung nicht auf eine Stimulierung des Knochenmarks zurück, sondern auf die Antigen-Antikörper-Ätiologie dieser Krankheit, und der bekannten depressiven Wirkung der Corticosteroide auf allergische- und Autoimmunekrankheiten.

Nach Verabreichung großer Dosen über eine längere Zeit, stellte er gerade die umgekehrte Wirkung fest. Die Megakaryozyten im Knochenmark wurden spärlicher und waren von älterem Typ. Die zu erwartenden jungen Formen fehlten. Außerdem trat eine fettige Metaplasie oder Infiltration des Knochenmarks ein, daß das rote Mark verdrängte.
C o h e n und G a r d n e r (6) prüften die Wirkung von Triamcinolon auf das Knochenmark von Ratten, nach vorheriger Verabreichung von Phenylhydrazin, was bekanntlich zur Hämolyse führt. Die gewöhnliche Antwort des Knochenmarks auf die Hydralazine allein, besteht in einer "Stoß"-Produktion von Zellen und einer steilen Kurve der Zellausschüttung in die Blutbahn. Unter Triamcinolonwirkung ist die Ausschüttungskurve jedoch viel flacher und dauert viel länger. In beiden Fällen sind am Ende die Flächen unter den Ausschüttungskurven gleich groß, unter Triamcinolon bleibt jedoch die Anregung zur Stoßproduktion aus. Der Hb-Spiegel kehrt mit einer Verspätung von etwa 7 Tagen ein, erreicht aber meist nicht mehr seine früheren Werte.
Bei den mit Phenylhydrazin behandelten Ratten, ließ sich eine Verminderung des Fettmarks gegenüber den Kontrolltieren feststellen. Bei den Ratten, die zusätzlich Triamcinolon bekamen, trat eine Vermehrung des Fettmarks auf.
Schon 1961 zeigte Cohen und Gardner, daß bei einer dauerhaften, hochdosierten Corticosteroidtherapie, das Bild einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura sich rasch verschlechtert, wahrscheinlich durch eine Störung der Thrombozytopoese und einer raschen Erschöpfung der Megakaryozyten.
Auch die Wiederherstellung der Erythropoese und einer posthämorrhagischen Anämie bei der Ratte, wird durch die Corticosteroide gestört.
A n t o n u c c i (1) sieht darin einen erythropoetischen Depressionseffekt der Corticosteroide. Hohe Corticoidhormongabe bei einem Lymphom sind nach L e v e n s o n (25) oft von einer Granulozytopenie und einer Thrombozytopenie begleitet, die nach Absetzen der Hormone verschwinden.

Die Mechanismen dieser Knochendepression sind unbekannt. Mit Corticosteroiden behandelten Ratten, zeigten eine Erhöhung ihres Serumproteins, die parallel zu einer Lebergewichtszunahme einherging. Diese vermehrte Proteinproduktion in der Leber, kann durch den gluconeogenetischen Effekt der Corticosteroide erklärt werden.
Dabei werden vermehrt Aminosäuren in die Leber geleitet. Daraus könnte ein Mangel dieser Aminosäure in der Peripherie, z.B. im Knochenmark entstehen, welches einen besonders regen Proteinstoffwechselumsatz aufweist. (S i l b e r m a n n und P o i t e r (35), K o r n e r (24)).
Wie bereits oben erwähnt, fanden Cohen und Gardner bei den Ratten, die unter Hormoneinfluß standen, eine Vermehrung des Fettmarks. Es ist noch ungeklärt, ob Cortisol oder andere Nebennierenrindehormone direkt auf das Fettgewebe stimulierend wirken, und dieses dann das rote Mark verdrängt oder die Corticosteroide eine direkte, hemmende Wirkung auf das rote Mark ausübt, und das Fett nur durch Metaplasie entsteht, um -sozusagen- die Lücken zu schließen, die das reduzierte rote Mark hinterläßt.

c) Wirkung auf die Gefäßpermeabilität

Die Corticosteroide üben einen direkten Einfluß auf das Gefäßsystem aus. Thrombotisch entzündliche Prozesse treten ebenso am arteriellen wie auch am venösen Gefäßsystem auf. Bei den Arterien handelt es sich meistens um die kleinen und mittleren Arteriolen, auf der venösen Seite sind auch die großen Gefäße betroffen (eine Thrombophlebitis der Femoralvene zählt gar nicht zu den Seltenheiten).
Das histologische Bild zeigt meist eine Vasculitis mit perivasculärer, zelliger Infiltration und einer Fragmentierung der elastischen Fasern in der Gefäßwand.
Das klinische Bild dieser Komplikationen wechselt, je nachdem, ob arterielle oder venöse Gefäße befallen sind und hängt außerdem noch von der Lokalisation und Funktion der befallenen Gefäße und Organe ab. Das klinische Bild

ist somit sehr mannigfaltig und erstreckt sich von kleinen Gefäßverschlüssen und Thrombophlebitiden, bis zur generalisierten Vasculitis, die dem Bild einer Polyarteriitis nodosa ähnelt oder bis zum Bild des Steroidrheumatismus und der aseptischen Knochennekrose. Auch Blutungen können unter Corticoidtherapie auftreten in Form von Ecchymosen oder einer zumeist diffusen, kleinfleckigen Hautpurpura. Auch innere Blutungen, wie Magen-, Gehirn-, Gelenk-, Pankreas- und Nierenblutungen kommen vor. Besonders bei Patienten mit rheumatischer Arthritis, die lange Zeit unter Cortisoltherapie stehen, sieht man Laesionen der kleinen Arterien unter dem Bild einer Polyarteriitis. K e l l e r (19) berichtet von einer 61-jährigen Patientin, die an einer rheumatischen Arthritis erkrankt war. Nach einer Therapie mit Steroidhormonen über 9 Jahre bot die Patientin das klinische Bild einer Periarteriitis nodosa mit Proteinurie, Hämaturie und Hypertension. Die Patientin starb zwei Monate später an den Folgen dieser Komplikation durch eine finale Oligurie und zerebrale Schäden.
F i n k b i n e r (12) berichtet auch von drei Patienten, die nach einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden schließlich eine nekrotisierende Arteriolitis bekamen, nachdem die mesenterialen und submucösen Endgefäße des Intestinums befallen waren, was zu Nekrosen, Perforationen, Peritonitis und dann zum Tode führte.
H e n i (17) und S l o c u m b (36) untersuchten Patienten, die während einer Corticosteroidtherapie an Steroidpseudorheumatismus erkrankten. Dabei zeigte sich im Gegensatz zu früheren Annahmen, daß der Auftritt dieser Komplikation nicht nur bei Patienten die wegen rheumatischer Arthritis mit Steroidhormonen behandelt worden sind, zu finden ist, sondern auch bei vielen anderen Krankheiten, die eine Corticosteroidtherapie erforderlich machen, wie beispielsweise bei Arthrosis deformans, bei akuter Leukose, Colitis ulcerosa (D ö l l e und M a r t i n i (9)), oder bei Asthma bronchiale (W e l l e s (41)). Dabei zeigte sich, daß Frauen in der Menopause viel schneller diese Komplikationen bekommen können als junge Frauen

und Männer. Außerdem zeigte sich, daß die neueren synthetischen Steroidpräparate, häufiger zu dieser Komplikation führen. Obwohl die Mechanismen noch nicht eindeutig geklärt sind, vermutet man als Ursache eine Arteriitis der kleinen Gefäße. Histologisch sieht man das Bild einer diffusen Panarteriitis oder einer Periarteriitis nodosa. Am meisten werden mittlere und kleine Arteriolen befallen, aber auch Venen und Kapillaren können betroffen sein. Slocumb behandelte 128 Patienten mit Cortisol. Davon zeigten 18 Patienten (= 14 %) Zeichen einer allgemeinen diffusen mesenchymalen Reaktion (Mesenchymitis). B l a c k , Y i e l d i n g und B u n i m (2) fanden bei 4 von 39 mit Prednison behandelten Patienten die Symptome einer Periarteriitis nodosa.
Alle Fälle endeten letal, davon :

Ein Patient starb wegen einer Blutung aus einer Aneurysma
" " " " einer entzündlichen interhepatischen Arterie
" " " " einer Magen-Darmblutung. Bei ihm fand man eine disseminierte Arteriitis.
" " " " einer Arteriitis der Koronargefäße (diffuse Arteriitis nodosa).

Hier noch Autopsiebefunde von drei tödlich verlaufenden Fällen nach langzeitiger Corticosteroidbehandlung wegen chronischer Polyarthritis :

1. 43-jährige Frau, seit 10 Jahren krank.
   Ausgedehnte Polyarteriitis nodosa in den Nerven, Pankreas, Herz, Nieren, Haut und quergestreiften Muskulatur, sowie intraabdominelle Blutungen.
2. 64-jähriger Mann, seit 30 Jahren krank.
   Massive abdominelle Blutungen. Frische Arteriitis in der Samenblase, des Nervus Ischiadicus, des Hypothalamus, sowie des Pankreas und der Nebennieren (B l a c k (2)).
3. 44-jähriger Mann, seit 5 Jahren krank.
   Nekrotisierende Arteriitis im Pylorusgebiet, den Nieren, dem Pankreas, der Milz, der Prostata und im periadrenalen Fettgewebe.

Dazu ist noch zu sagen, daß man bei chronischer Polyarthritis Gefäßveränderungen beobachten kann, auch wenn sie nicht mit Corticosteroiden behandelt wird. Sie sind dann aber viel seltener, so daß ein Zusammenhang zwischen den Corticosteroiden und diesen Gefäßkomplikationen sehr wahrscheinlich erscheint.
Slocumb sieht die Ursachen dieser Gefäßprozesse in der Schutzlosigkeit des Gewebes gegenüber jedem Toxin, hervorgerufen durch die Antikörperdepressivewirkung der Corticosteroide. Andere Autoren sehen die Ursache in einer Erhöhung der Reaktionsaktivität des Mesenchyms gegenüber Reizen, die normalerweise unter einem Schwellwert keine Wirkung haben. Wie schon früher erwähnt, können auch Hautpurpura und Ecchymosen auftreten. W i n e r , K l i n g und L e v i n (43) sahen bei einem Drittel von 81 mit Cortisol behandelten Patienten, Ecchymosen. Die Blutwerte waren dabei normal, das Rumpel-Leede Phänomen war aber positiv. Mikroskopisch fanden sie eine perivaskuläre Infiltration und Fragmentierung der Bindegewebselemente in den Gefäßwänden.
Nach B o c k (3) verursachen Triamcinolon und 6-Methyldexamethason mehr Blutungen als die ältere Steroidpräparate Cortisol, Prednison und Prednisolon. Früher versuchte man diese Blutungen durch die allgemeine antianabole Stoffwechselwirkung der Corticosteroide zu erklären, die auch zu einem Schwund des Gefäßbindegewebsapparates führen könnte. Mit der Verwendung der Delta-1-Verbindungen nimmt jedoch diese Blutungsneigung erheblich zu. Blutungen treten schon bei Dosierungen auf, die noch keine Stoffwechselwirkungen haben, so daß die obige Erklärung nicht mehr für alle Fälle ausreichend ist.
Die Blutungen sind (wie schon oben kurz erwähnt), diffus kleinfleckig, meist an den Ober- und Unterschenkeln lokalisiert, können aber bis handtellergroß sein und treten dann am Brustkorb oder am Ober- und Unterarm auf. Nach Heni werden fast nur ältere Frauen davon befallen. Die Häufigkeit dieser Blutungen schwankt bei den verschiedenen Präparaten erheblich :

Cortisol	2 - 5 %
Prednison und Prednisolon	18 - 34 %
Triamcinolon	14 %

(B o l a n d (5), D e n k o (7) und S l o c u m b (36

Auch Heni fand bei diesen Patienten keine pathologischen Verhältnisse der Gerinnungsfaktoren, lediglich das Fibrinogen war manchmal etwas erniedrigt. Das Rumpel-Leede Phänomen ist nach Heni nicht immer positiv.

III. T E I L

EXPERIMENTELLER TEIL

Veränderungen von Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Thrombelastogramm, Euglobulinlysiszeit nach intravenöser Injektion von Urbason bei Kaninchen.

1) Methodik

Thrombozytenzählung im Phasenkontrastverfahren

Prinzip : Mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops und einer Zählkammer nach Neubauer erfolgt die Zählung der Thrombozyten nach Verdünnung des Blutes in Lösungen, die auf die Erythrozyten hämolysierend und auf die Thrombozyten stabilisierend wirken.

Reagentien : 2 % Novocainlösung.

Verfahren nach Derlath (Labor von R. Marx)

Gerinnungsgehemmtes Blut (Citratblut 1:5) wird in einer Leukopipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen. Bis zur Marke 11 wird eine 2 % Novocainlösung nachgezogen, gut durchmischt und mindestens 10 Minuten in der Pipette belassen. Danach ist die Hauptmasse der Erythrozyten hämolysiert. Nun wird eine Neubauer-Zählkammer nach verwerfen der 1-3 Tropfen beschickt und diese in eine feuchte Kammer gelegt. Nach ca. 20 Minuten sind sämtliche Thrombozyten sedimentiert. Ausgewählt werden 5 große Quadrate mit zusammen 80 Feldern und die erhaltene Zahl mit 1200 multipliziert.

Prothrombinzeit nach Quick in der Modifikation nach Marx-Bayerle

Prinzip : Durch Zugabe optimaler Konzentrationen von

Thrombokinase und Ca-Ionen zu Citratplasma wird die Gerinnung herbeigeführt, wobei die Zeitdauer bis zum Gerinnungseintritt über den Prothrombinpotentialspiegel im Plasma Aufschluß gibt.
Ausführung : Zu 0,1 ml Citratplasma (Natr.Citr. 3,28 % ; 1 ad 5) im Wasserbad bei 37'C., geben wir 0,2 ml einen Gemisches aus 0,1 ml m/40 $Ca.Cl_2$ und 0,1 ml Thrombokinase (200 mg Humanhirnthrombokinase und 5 ml 0,9 % NaCl im Wasserbad bei 50'C. 20 Minuten lang erhitzen, dann durchschütteln und abzentrifugieren). Die Zeit von der Zugabe des Gemischs bis zum Gerinnungseintritt wird gestoppt.

Thrombelastogrammverfahren

Der Anwendungsbereich der Thrombelastographie erstreckt sich auf die teilweise Erkennung und Differenzierung hämorrhagischer und thrombotischer Diathesen und die routinemäßige Kontrolle der Antikoagulantientherapie. Unter Anwendung von Vollblut oder Citratblut bzw. Oxalatplasma sowie von hochpolierten, wenig benetzbaren Messküvetten und Tauchstiften gelingt es, mit der Thrombelastographie unter Ausschaltung stärkerer Oberflächenwirkungen den Vorgang der Gerinnung im einzelnen graphisch festzuhalten.
Prinzip : Mit Hilfe des Thrombelastographen erfolgt eine kontinuierliche Messung der Scher-Elastizität des entstehenden Blutgerinnsels. Die photokymographische Wiedergabe dieses Vorgangs erlaubt, den Beginn der Gerinnung (r), die Geschwindigkeit der Thrombusbildung (k_1) und die Elastizität des Thrombus (ma) zu verfolgen und zu messen. Die elastische Festigkeit der Fibrinstruktur gilt als Meßgrundlage der fortlaufenden Registrierung des Gerinnungsablaufs (Hartert).
Als Reaktionezeit (r) wird die Zeit von der Rekalzifizierung bis zum Gerinnungseintritt bezeichnet, die im Thrombelastogramm vom Beginn der Kurve bis zu einer Verbreiterung derselben zu einer Amplitude von 1 mm als Strecke gemessen wird. Dabei wird genaugenommen, nicht der eigentliche Gerinnungsbeginn, sondern schon der Anfang der zweiten Gerinnungsphase

erfaßt. Da das Registrierpapier sich mit einer Geschwindigkeit von 2 mm/Min. bewegt, wird die gefundene Millimeterzahl durch zwei dividiert und so die Reaktionszeit gefunden. Bei Vollblutmessungen muß die sogenannte "Einfüllzeit" von der Blutentnahme bis zur Öffnung der Abdeckklappen des Thrombelastographen zur Reaktionszeit, die auf dem Registrierpapier gemessen wird, hinzugezählt werden.
Die Koagulationszeit K_1 wird von Hartert als diejenige Zeit festgesetzt, die vom Ende der Reaktionszeit bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 mm verstreicht. Sie bezeichnet nicht den Endpunkt der Gerinnung, sondern ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich ein Thrombus von bestimmter Festigkeit bildet und wird auf der thrombelastographischen Kurve durch Anlegen eines Lineals, und zwar vom äußeren Rand des einen bis zum inneren Rand des anderen Kurvenschenkels gemessen, indem man eine Senkrechte durch die Schenkel zieht. Der Abstand vom Endpunkt der Reaktionszeit bis zu dieser Senkrechten ergibt durch 2 dividiert die Koagulationszeit. Zur Feststellung der maximalen Elastizität wird die größte Amplitude der Kurve in der für K_1 angegebenen Weise (äußerer Rand-innerer Rand) in mm gemessen und diese nach Formel

$$m = \frac{100 \cdot 1}{100 - a}$$

errechnet, wenn man für a den gemessenen Wert einsetzt. Eine dem Apparat beigegebene Tabelle erspart diese Umrechnung.
Ausführung : Wir arbeiten mit Citratblut (Natr.Citr. 3,28 % ; 1 ad 5). Dann werden 0,3 ml in eine Stahlküvette gegeben, in den Apparat eingesetzt und mit 0,06 ml einer 1,2 % $CaCl_2$-Lösung recalzifiziert. Gutes Mischen mit dem Stempel und sorgfältiges Überschichten mit Paraffinlösung ist nötig.

Auswertung und Beurteilung : Die Normalwerte liegen für Citratvollblut bei 75-200, für Citratplasma bei 80-100. Verminderungen des Indexes weisen auf das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese hin. Dagegen bedeutet eine Vergrößerung des Indexes das Bestehen einer thrombotischen

Reaktionslage.
Eine Differenzierung der verschiedenen Gerinnungsdefekte ist im Prinzip nicht möglich. Gewisse Hinweise im Sinne einer allgemeinen Orientierung sind jedoch aus dem TEG-Kurve zu entnehmen. Weiterhin kann durch Plasma- oder Serumaustauschversuche eine weitere Klärung des Befundes herbeigeführt werden.
Ein normales TEG schließt eine hämmorrhagische Diathese nicht aus, so daß das Ergebnis der TEG-Untersuchung im Analysegang von Gerinnungsstörungen nicht allein als beweisend angesehen werden darf.

Euglobulinlysiszeitbestimmung nach Kowarcyk und Buluk

Prinzip : Plasmonogen wird durch Essigsäurezugabe aus dem Patientenplasma mit der Euglobulinfraktion gefällt. Danach bestimmt man die Lysiszeit der vorher in Veronalpuffer gelösten und durch $CaCl_2$-Lösung zur Gerinnung gebrachten Fraktion.

Durchführung der Methode : 9 Teile Patientenblut werden mit 1 Teil Natr.Citr. 3,28 %-Lösung entnommen, gut vermischt und 10 Minuten lang bei 1500 U/min. zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wird abpipettiert.
Füllungsansatz :

0,5 ml Patientenplasma
8,0 ml Aqua dest.
0,15ml Essigsäure

Man mißt den pH-Gehalt, der ungefähr 5,2 betragen soll und stellt das Röhrchen für 30 Minuten in einen Kühlschrank von +4'C.. Danach wird das gebildete Präzipitat in 5 Minuten bei 1500 U/min. abzentrifugiert. Man gießt das überstehende Zentrifugat ab und läßt das Röhrchen etwa 1 Minute umgekippt auf Filterpapier zum weiteren Flüssigkeitsentzug stehen. Anschließend wird der Bodensatz mit 4 ml 0,9 % NaCl-Lösung und 0,75 ml Veronalpuffer pH 7,6 versetzt und 0,25 ml Thrombokinaselösung zugegeben. Nun gibt man 0,5 ml m/10 $CaCl_2$-Lösung hinein, verschließt das Röhrchen mit einem Gummistopfen und gibt das Röhrchen in

ein Wasserbad von 37°C.. Es wird die Zeit gemessen, die nach der Gerinnung bis zur Lysis vergeht.

Auswertung : Es wird die Zeit in Minuten angegeben, die notwendig ist, das Fibringerinnsel wieder zu lösen.

2) Ergebnisse

Die Versuche wurden an 3-jährigen Kaninchen, die ca. 10 Pfund schwer waren, durchgeführt.
Beim ersten Versuch bekamen 3 Kaninchen eine einmalige Dosis von 20 mg Urbason i.v. gespritzt. Die Blutabnahme erfolgte einmal als Leerwert vor der Hormongabe und danach nach
10 Minuten,
1 Stunde
2 "
4 "
24 "
Für jede Probe wurde jeweils 2 ml Citratblut abgenommen.

Thrombozytenzahl

	Kaninchen Nr.:		
	1.	2.	3.
Leerwert	236.400	165.200	432.000
10 Min. nach	248.800	-.-	171.600 (Agglomeration)
1 Stunde nach	221.800	193.200	448.800
2 " "	266.800	181.200	448.800
4 " "	231.200	86.400 (Agglomeration)	472.000
24 " "	262.800	183.600	-.-

Euglobulinlysiszeit (in Minuten)

Leerwert	90	60/70	165/165
10 Min. nach	90	-/-	70/140
1 Stunde nach	90	75/75	420/1260
2 " "	65	75/115	/1200
4 " "	90	40/60	/1080
24 " "	300	/1140	-/-

Quickzeit (in Sekunden)

	Kaninchen Nr.: 1.	2.	3.
Leerwert	-.-	9,0	11,0
10 Min. nach	-.-	-.-	11,5
1 Stunde nach	-.-	9,0	11,5
2 " "	-.-	9,0	11,5
4 " "	-.-	8,5	11,5
24 " "	-.-	9,0	11,5

Thrombelastogramm (r und k_1 in Minuten, m_E in Millimeter)

	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E
Leerwert	10	7	46	12	8	47	8	6	49
10 Min. nach	11	7	46	3	3	61	5	5	-.-
1 Stunde "	1	3	46	3	3	64	8	5	54
2 " "	10	6	46	2	1	68	8	5	56
4 " "	10	5	-.-	6	5	57	8	5	53
24 " "	8	4	59	8	4	56	-.-	-.-	-.-

Im zweiten Versuch wurden 4 Kaninchen, 5 Tage hintereinander mit Urbason i.v. gespritzt. In den ersten 2 Tagen mit jeweils 20 mg Urbason und in den darauffolgenden 3 Tagen mit nur 5 mg/die. Einem fünften Kaninchen, das als Kontrolltier an dem Versuch teilnahm, wurde nur das Blut in gleichen Mengen und Zeitabständen wie bei den anderen Kaninchen abgenommen, ohne daß man ihm Urbason i.v. spritzte.

Thrombozytenzahl

	Kaninchen Nr.:				
	4.	5.	6.	7.	8. (Kontrolltier)
Leerwert	206.400	302.400	156.000	206.400	262.800
I. Tag 20 mg Urbason					
10 Min. nach	266.400	288.000	132.000	231.600	279.600
1 Stunde	244.800	319.200	148.800	39.600 (Agglomer.)	270.200
2 "	208.800	328.800	158.400	145.200 (Agglom.)	138.000 (Agglom.)
4 "	237.600	326.400	165.600	160.400	222.000
24 "	144.000 (Agglom.)	243.600 (Agglom.)	168.000	180.000	162.000
II. Tag 20 mg Urbason					
1 Stunde	206.400	400.800	290.400	38.400 (Agglom.)	164.400
2 "	212.400	429.600	225.600	128.800 (Agglom.)	183.300
24 "	76.400 (Agglom.)	375.600	164.400	164.400 (Agglom.)	244.000
III. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	289.400	402.000	205.000	42.000 (Agglom.)	147.600 (Agglom.)
2 "	224.400	441.600	330.000	72.000 (Agglom.)	157.200 (Agglom.)
24 "	391.200	561.600	250.800	112.600 (Agglom.)	236.400
IV. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	332.400	524.400	321.600	55.200 (Agglom.)	242.000
2 "	240.000 (Agglom.)	592.800	174.000 (Agglom.)	98.000 (Agglom.)	163.200 (Agglom.)
24 "	270.000	518.400	126.000 (Agglom.)	69.600 (Agglom.)	151.000 (Agglom.)
V. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	184.000 (Agglom.)	454.800	295.200	134.000 (Agglom.)	190.800
2 "	160.800 (Agglom.)	504.000	183.600 (Agglom.)	80.400 (Agglom.)	201.200
VIII. Tag	135.600 (Agglom.)	362.800 (Agglom.)	237.600	116.400 (Agglom.)	198.300
XIII. Tag	200.400	259.200 (Agglom.)	154.800	145.200	312.000

Euglobulinlysiszeit (in Minuten)

	Kaninchen Nr. :				
	4.	5.	6.	7.	8. (Kontrolle)
Leerwert	115/ 115	115/ 115	75/ 95	105/ 125	105/ 125
I. Tag 20 mg Urbason					
10Min.nach	115/ 370	115/ 120	80/ 90	-.- -.-	-.- -.-
1 Stunde	50/ 75	50/ 75	75/ 90	100/ 145	75/ 75
2 "	290/ 310	280/ 300	275/ 295	55/ 110	40/ 55
4 "	95/ 155	155/ 190	110/ 190	180/ 210	90/ 120
24"	1320/	1380/	1380/	220/ 210	120/ 120
II. Tag 20 mg Urbason					
1 Stunde	480/1200	480/1200	540/	215/ 230	65/ 80
2 "	1320/	1560/	540/ 540	300/1140	90/ 90
24"	600/	1200/1140	360/ 600	420/ 420	270/ 300
III. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	1020/1320	1020/1320	1020/1320	360/ 420	200/ 230
2 "	420/1320	420/1320	420/1230	330/ 360	330/ 60
24"	480/1440	480/1440	480/1440	280/ 320	100/ 180
IV. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	360/ 420	540/ 480	480/ 540	180/ 215	55/ 55
2 "	420/ 420	480/ 360	480/ 420	240/ 250	140/ 150
24"	420/ 420	360/ 480	180/ 205	240/ 230	75/ 80
V. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	150/ 180	210/ 240	130/ 150	300/ 420	60/ 60
2 "	210/ 360	420/ 540	480/ 480	420/ 420	120/ 120
VIII. Tag	390/ 450	270/ 390	390/ 450	300/ 330	95/ 150
XIII. Tag	80/ 115	110/ 120	105/ 105	240/ 240	180/ 180

Quickzeit (in Sekunden)

	Kaninchen Nr.:				
	4.	5.	6.	7.	8. (Kontrolltier)
Leerwert	10,0	10,5	10,0	9,0	8,0
I. Tag 20 mg Urbason					
10 Min. nach	10,0	10,0	9,0	9,0	8,0
1 Stunde	9,5	11,0	10,0	9,0	8,0
2 "	10,5	10,0	10,0	8,5	7,5
4 "	10,0	10,5	9,5	7,5	7,0
24 "	10,0	10,0	10,5	7,5	7,0
II. Tag 20 mg Urbason					
1 Stunde	10,0	10,0	10,0	7,0	7,0
2 "	10,0	10,0	10,0	6,5	6,0
24 "	9,0	8,0	7,0	6,5	6,0
III. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	9,0	7,5	7,0	6,5	6,0
2 "	9,0	7,5	7,0	6,5	6,0
24 "	9,0	8,0	8,0	8,0	8,0
IV. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	8,0	7,5	7,0	8,0	8,0
2 "	8,0	7,5	7,0	8,0	8,0
24 "	9,0	8,5	8,0	8,0	7,0
V. Tag 5 mg Urbason					
1 Stunde	8,0	8,0	7,0	7,0	7,0
2 "	8,0	8,0	7,0	7,0	7,0
VIII. Tag	10,5	10,5	10,5	9,0	9,0
XIII. Tag	10,0	10,0	9,0	9,0	9,0

Thrombelastogramm (r und k_1 in Minuten, m_E in Millimeter)

	Kaninchen Nr.: 4.			5.			6.			7.			8. (Kontrolltier)		
	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E	r	k_1	m_E
Leer W.	--	--	58	7	5	56	9	6	56	9	5	53	7	6	47
I. Tag 20 mg Urbason															
10 Min.	--	--	--	--	--	--	--	--	--	8	6	54	7	6	--
1 St.	6	4	60	9	5	58	7	6	56	6	5	--	3	8	--
2 "	6	6	54	4	3	54	--	--	--	--	--	52	3	6	55
4 "	--	--	--	--	--	--	7	5	65	11	8	54	6	4	58
24 "	4	4	70	--	--	--	7	5	58	--	--	--	--	--	--
II. Tag 20 mg Urbason															
1 "	7	4	60	--	--	--	10	7	58	6	4	63	7	5	61
2 "	5	3	68	--	--	--	1	2	--	10	7	55	9	5	56
24 "	2	2	72	6	--	--	8	4	65	12	9	57	10	6	59
III. Tag 5 mg Urbason															
1 St.	5	2	68	5	--	--	8	4	63	9	7	63	8	7	55
2 "	5	3	66	5	--	--	10	6	--	--	8	48	12	6	48
24 "	7	5	62	7	5	--	12	9	61	4	4	67	8	6	54
IV. Tag 5 mg Urbason															
1 St.	8	5	--	8	5	60	5	6	61	8	4	63	5	9	36
2 "	6	3	--	5	4	--	7	5	--	10	5	55	8	5	55
24 "	3	2	--	6	3	--	4	3	57	8	5	62	3	5	41
V. Tag 5 mg Urbason															
1 St.	5	3	62	5	3	55	8	4	63	7	7	57	5	5	55
2 "	5	3	70	6	3	--	3	2	--	9	4	54	6	4	57
VIII.Tag	5	3	63	3	4	66	8	6	--	8	4	60	6	3	65
XIII.Tag	6	3	63	6	4	55	8	5	--	7	5	53	7	5	47

3) Kritische Betrachtung der Ergebnisse

1. Thrombozytenzahl

Eine eindeutige Steigerung oder Verminderung der Thrombozytenzahl über längere Zeit blieb bei allen 7 Versuchstieren aus. Lediglich am 3. und 4. Tag nach Beginn des Versuchs, ließ sich bei den Kaninchen Nr. 4 und 6, und vor allem beim Kaninchen Nr. 5 eine Thrombozytenzahlvermehrung feststellen, die aber am 5. Tag wieder abklang und am 8. Tag bereits den Ausgangswert wiedererreichte. Beim Kaninchen Nr. 7 und dem Kontrolltier konnte man sich am 3. und 4. Tag wegen der auftretenden Plättchenagglomerationen, kein klares Bild machen, aber auch hier kehrten die Werte ab dem 5. bis zum 8. Tag zur Ausgangsposition zurück.
Die zeitlich begrenzte Thrombozytenvermehrung am 3. und 4. Tag könnte man mit einer vermehrten Thrombozytenausschüttung vom Knochenmark erklären, bedingt durch den Reiz, der durch den relativ hohen Blutverlust, daß während des Versuchs entstanden ist. (Da ein Kaninchen der Versuchsreihe ca. 250 ml Blut hat und während des Versuchs insgesamt von jedem Kaninchen 34 ml Blut entnommen worden sind, also ca. 14 %, kann man von einem ziemlich hohen Blutverlust sprechen).
Die sporadisch auftretenden Agglomerationen (vor allem bei Kaninchen Nr. 7 und dem Kontrolltier) während der Versuchstage, lassen sich wahrscheinlich nicht auf eine Corticosteroidwirkung zurückführen, weil das Kontrolltier die gleiche Agglomerationen aufwies. Diese Agglomerationen lassen sich vielmehr durch den mechanischen Reiz des mehrmaligen Stechens bei der Blutentnahme erklären.

2. Euglobulinlysiszeit

Hier läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit eine Abhängigkeit zwischen der Urbasoninjektion und der gemessenen fibrinolytischen Aktivität erkennen, die bei allen Versuchstieren während der Hormongabe war, und ihren tiefsten Punkt am 3. Tag erreichten. Ab dem 3. Tag bekamen die Kaninchen

statt 20 mg Urbason täglich nur noch 5 mg. Danach ging die lytische Aktivität langsam bei allen Kaninchen auf ihre normalen Werte zurück.
Bei dem Kontrolltier ließ sich keine systematische Änderung in der Lysiszeit feststellen, so daß man annehmen darf, daß seine fibrinolytische Aktivität unverändert blieb.
Die Labormethode erfaßte in erster Linie das Vorliegen von Profaktoren der Fibrinolyse, während die Antifaktoren (Antiplasmine) zum größten Teil nicht berücksichtigt wurden.

3. Quickzeitwerte

Der Prothrombinzeitwert wurde bis zum 3. Tag kürzer und erreichte am 3. Tag den tiefsten Stand um dann langsam wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Die gleiche Veränderungen konnte man aber auch beim Kontrolltier beobachten, so daß hier der Effekt wahrscheinlich sich durch den relativ großen Blutverlust während des Versuchs erklären läßt, und nicht durch direkte Wirkung des Urbasons.

4. Thrombelastogramm

Die Werte blieben bei allen Kaninchen (auch beim Kontrolltier) während des ganzen Versuchs um den Ausgangswert ziemlich konstant.

IV. T E I L

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Sichtung der diesbezüglichen Veröffentlichungen läßt sich entnehmen, daß bei Behandlung von Patienten mit Corticoiden etwa in 2 % der Fälle mit Thromboembolien gerechnet werden muß, was möglicher- bis wahrscheinlicherweise auf Blut- und Gefäßveränderungen beruht und als eine echte Nebenwirkung der Corticoidtherapie gedeutet werden kann. Keine der möglichen Einzelursachen der Corticoidtherapiebedingten relativen Thrombophilie bei Patienten kann als genügend gesichert angesehen werden.
Eigene orientierende Versuche zur Beeinflussung von einzelnen hämostaseologischen Parametern durch Urbasoninjektionen bei Kaninchen ergaben eine Verlängerung der Euglobulinlysiszeit, sowie keine sicher als corticoidbedingt zu deutenden Veränderungen der Plättchenzahl, der Quickzeit und des Thrombelastogramms.
Aus der Verlängerung der Euglobulinlysiszeit kann noch nicht mit Sicherheit auf eine Herabsetzung des Fibrinolysepotentials im Ganzen geschlossen werden, weil dieser Test unter Abtrennung der wichtigen Blutantiplasmine nur vorwiegend die Profibrinolyseaktivitäten des Bluter erfaßt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANTONUCCI M. : Clinical and experimental investigation on the relationship between glycoactive steroids and hematopoiesis.
   Fracostoro 55:82 (1962).

2. BLACK R.L., YIELDING L., BUNIM J.J. : Observations in the new synthetic steroids and critical evaluation of prednisone therapy in rheumatoid arthritis.
   J.chron.Dis. 5:751 (1957).

3. BOCK H.E. : Corticosteroidtherapie neurologischer Erkrankungen mit bes. Berücksichtigung der Nebenwirkungen.
   Ther.Umsch. 23:112 (1966).

4. BOEHNEL J., STACHER A. : Kritische Betrachtungen zur hochdosierten Prednisolontherapie bei malignen Hämoblastosen.
   Klin.Med. 14,1:19 (1959).

5. BOLAND E.W. : Prednisone and Prednisolone therapy in rheumatoid arthritis.
   J.A.M.A. :160,613 (1956).

6. COHEN P., GARDNER F.H. : Effect of massive Triamcinolone administration in blunting the erythropoietic response to phenylhydrazine hemolysis.
   J.Lab.Clin.Med. 65,88 (1965)

   The Thrombocytopenie effects of sustained high dosage Prednisone therapy in thrombocytopenic purpura.
   New England J.Med. 265:611 (1961)

7. DENKO C.W., SCHROEDER L.R. : Ecchymotic skin lesions in patients receiving Prednisone.
   J.A.M.A. 41:164 (1957).

8. DIAMOND L.K. : Hematological consequences of long term Corticosteroid treatment.
   Drug induced Diseases-Volume 3, Meyler and Peck Excerpta Medica Foundation 1968

9. DOELLE W., MARTINI G.A. : Pseudorheumatismus nach Prednisonentzug bei Kranken mit Leberzirrhose.
   Med.Klin. 51:2177 (1958).

10. DUBOIS E.L. : Paramethasone in the treatment of lupus erythematosus. Analysis of results in 51 patients with emphasis on single daily oral doses.
    J.Amer.Med.Ass. 184/6:463-469 (1963).

11. FARNES P., BARKER B.E. : Effect og Prednisolone on human bone marrow cultures.
    Metabolism 14:75 (1965).

12. FINKBINER R.B., DECKER J.P. : Ulceration and perforation of the intestins due to necrotizing arteriolitis.
    New Engl.J.Med. 268/1:14 (1963).

13. GEIPEL ., LOEHR . : Thrombozytopathien und Menarche
Med.Welt 52:2678 (1963).

14. GROSS R. : Long term preservation of functionally intact platelets.
Proc 7th. Europ.Congr.Haemat.London 1959
part II 686 (1960).

15. GUENTHER W. : Das Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren bei der Anwendung von Cortison und Prednison.
Med.Klin. 39:1633 (1956).

16. HEFLEY B.F., SMITH Jr.P.,KITTLER F.J.,JOHNSTON T.G.,CAZORTA
The use of Triamcinolone acetonide injections in the treatment of allergie problems.
Ann.Allergy 22/5:244 (1964).

17. HENI F. : Cortison und seine Derivate.-Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
Georg-Thieme-Stutt. (1960).

18. JUERGENS J. : Welche Medikamente beeinflussen den Prothrombinspiegel?
Dtsch.Med.Wschr. 88/5:247 (1963).

19. KELLER M.F.Z. : Periarteriitis nodosa im Verlaufe einer mit Steroiden behandelten chron. Polyarthritis.
Kreisl.Forsch. 53/9:943 (1964).

20. KELLING H.W. : Die Anwendung von Corticosteroiden in Praxis und Klinik.
Stutt.: Ferdinand Enke 1962-Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Georg Thieme Stutt. (1960).

21. KOLLER F. : Einfluß von Medikamenten auf die Blutgerinnung
Med.Klin. 60/41:1679 (1965).

22. KORNER A. : The role of the adrenal gland in the control of Amino Acid incorporation into protein of isolated rat liver microsomes.
J.Endocrinol. 21:177 (1960).

23. KRUG K. : On the problem of effects of Cortisone on the number of thrombocyte count.
Med. 36:1608 (1959).

24. KUSCHINSKY G., LUELLMANN H. : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Stutt. Seite 195 (1967)

25. LEVENSON S.M., WATKIN D.M. : Protein Requirements in injury a acute and chronic disease.
Fed.Proc. 18:1155 (1959).

26. LINKE H. : Erkennung und Behandlung plasmatisch bedingter Blutungsübel in Klinik und Praxis.
Therapiewoche 15/16:795 (1965).

Nebenwirkungen und Gefahren der modernen Therapie.
Ärztl. Praxis 13/17:1029 (1961).

27. MARX R. : Thrombozytopenien.
Therapiewoche 22:738 (1967).

28. NOWELL P.C. : Inhibition of human leukocyte mitosis by Prednisolone in vitro.
Cancer Res. 20:462 (1960).

29. PEREGO u.M. : Hormone und Fibrinolyse.-Experimentelle Forschungen über Plasma und über Arterienwand.
Folia Endocr. 16:679 (1963) ref.
Kongr.Zbl.inn. Med. 3:268 (1964).

30. REISNER H.E.Jr. : Tissue culture of bone marrow-Effect of Steroid hormones on hematopiesis in vitro.
Blood 27:460 (1966).

31. RIDLEY C.M. : Side-effects of steroid therapy in dermatology.Experiences in 215 cases.
Postgrad.Med.J. 38/442:444 (1962).

32. SAXENA K.M., CRAWFORD J.D. : The treatment of nephrosis.
New.Engl.J.Med. 272/10:522 (1965).

33. SCHAKRABATI R. u.M. : Effect of Corticosteroide therapy on fibrinolysis in patients with inflammatory and noninflammatory conditions.
Brit.Med.J. 5382:534 (1964).

34. SCHWARTZ W.B., NESSON H.R., SPROUL Jr.L.E., RELMAN A.S. : Adrenalsteroids in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults.
Ann.Intern.Med. 58/2:268 (1963).

35. SILBER R.H., POITER C.C. : Nitrogen balance, liver protein repletion and body composition of Cortison treated rats.
Endicrinology 52:518 (1953).

36. SLOCUMB C.H. : Rheumatic complaints during chronic hypercortisonism and syndroms during withdrawl of cortisone in rheumatic patients.
Proc.Staff.Meet.-Mayo Clin. 28:655 (1953)

Relative Cortisone deficiency simulating exacerbation of arthritis.
Bull.Rheum.Dis. 3:21 (1952).

Diagnosis, treatment and prevention of chronic Hypercortisonismin patients with rheumatoid arthritis.
Ann.Int.Med. 46:86 (1957).

37. STACKER A. : Erfolge und Gefahren der hochdosierten Cortison-Prednisolon-therapie bei Blutkrankheiten.
Med.Welt 22:1263 (1962).

38. TREADWELL B.L.J., SEVER E.D., SAVAGE O., COPEMAN W.C.S. : Side-effects of long term with Corticosteroids and Corticotropin.
Lancet 1/7343:1121.

39. TURIOF J., BASSET G., GEORGES R., JEANEAN, BATTESTI J.P.
Avatage, incidents et accidents, alterations metaboliques et perturbations hormonosecretoires, dus a la cortisontherapie an long cours appliquee a l'athma dyspnee continue.
Rev.Tuberc. (Paris) 26/12:1226 (1962).

40. VERRATRO T., JAMRA M., MILDER R.V. : Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Analysis of 73 cases of the effect of ACTH, corticosteroids ans splenectomy.
Rev.Hosp.Clin.Univ.S.Paulo 17:145 (1962).

41. WELLS R. : Triamcinolone arthritis.
Lancet 7045/II:499 (1958).

42. WICK A. : Zur Prognose und Therapie der Agranulozytose.
Schweiz.Med.Wschr. 93/9:357 (1963).

43. WINER L.H., KLING D.H., LEVIN G.H. : Ecchymosis in arthritis patients on prolonged corticosteroids-A histological study.
Arch.Derm. 86/5:654 (1962).

44. ZUCKNER J., UDDIN J. RAMSEY R.H. : Prolonged effect from intramuskular corticosteroids.
Acta Rheumat.Scand. 12:307 (1967).

Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Coreferates danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. MARX, der die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab, einen Arbeitsplatz zur Verfügung stellte und mich jederzeit freundlich mit Rat und Tag unterstützte.

Ich bin am 1 April 194o in Jassy/Rumänien geboren. Dort besuchte ich die Volksschule in den Jahren 1947-1951. Im Jahre 1951 übersiedelten meine Mutter und ich nach Israel. Mein Vater wurde 1941 durch die deutsche Besatzung in Jassy umgebracht.

In Israel lebte ich von 1951-1957 in einem Kibbuz. Dort arbeitete ich und besuchte weiter die Schule. 1957 verließ ich den Kibbuz und ging das letzte Schuljahr auf eine Abendschule in Haifa. Am Tag arbeitete ich für meinen Lebensunterhalt. 1958 machte ich das Abitur.

Danach zog ich nach Tel-Aviv und absolvierte dort die zwei jährige staedtische Schauschpielschule des "Theater Habima".

Bis 1962 leistete ich den Militärdienstab, und nahm außerdem verschiedene Arbeitsstellen an(9 Monate als Schauspieler in einem Theater in Tel-Aviv, 6 Monate in einem Filmstudio, 6 Monate Kassierer bei einer Bank, Nachtwächter u.s.w.)

Im November 1962 kam ich nach Freiburg/Brg. wo ich nach einem Semester Deutschstudium mit dem Medizinstudium anfing.

Zum Sommersemester 1966 zog ich nach München und begann hier mit den klinischen Semestern.

Vom 3.3.69-12.6.69 legte ich die aerztliche Prüfung ab.

Bis Dezember 197o war ich als Medizinalassistent an verschiedenen Kliniken tätig.